

# Magyar Venerológiai Archívum

Archives of Hungarian Venereology

*A Magyar STD Társaság hivatalos lapja*  
*Official Journal of the Hungarian STD Society*

## Alapító főszerkesztő

*Founder Editor*

Dr. Horváth Attila, Budapest

## Szerkesztő

*Associate Editor*

Dr. Horváth Barbara, Budapest

## Szerkesztőbizottság

*Editorial Board*

Dr. Nagy Erzsébet, Szeged

Dr. Nagy Károly, Budapest

Dr. Paulin Ferenc, Budapest

## TANÁCSADÓI TESTÜLET

*Advisory Board*

## Magyar

*Hungarian*

Dr. Bánhegyi Dénes, Budapest  
Dr. Berecz Margit, Budapest  
Dr. Bősze Péter, Budapest  
Dr. Buda Béla, Budapest  
Dr. Budai Irén, Budapest  
Dr. Deák Judit, Szeged  
Dr. Dobozy Attila, Szeged  
Dr. Farkas Beatrix, Pécs  
Dr. Földes Márta, Szeged  
Dr. Füst György, Budapest  
Dr. Hunyadi János, Debrecen  
Dr. Kulcsár György, Budapest  
Dr. Ludvig Endre, Budapest  
Dr. Pánovics József, Budapest  
Dr. Rozgonyi Ferenc, Budapest  
Dr. Simon Gyula, Budapest  
Dr. Simon Tamás, Budapest  
Dr. Straub Ilona, Budapest  
Dr. Széll András, Budapest  
Dr. Sziller István, Budapest  
Dr. Tóth László, Budapest  
Dr. Török László, Kecskemét  
Dr. Várkonyi Viktória, Budapest

## Külföldi

*Foreign*

Dr. K.K. Borisenko, Moszkva

Dr. D. Gh. Forsea, Bukarest  
Dr. A. Gromyko, Koppenhága  
Dr. P. Kohl, Berlin  
Dr. W. Kopp, Bécs  
Dr. S. Mayerhofer, Bécs  
Dr. J. Paavonen, Helsinki  
Dr. D. Petzoldt, Heidelberg  
Dr. M. Potocnik, Ljubljana  
Dr. A. Stary, Bécs  
Dr. J. Söltz-Szöts, Bécs  
Dr. A. Stroobant, Brüsszel  
Dr. N. Tsankov, Szófia  
Dr. M. Waugh, Leeds

*A folyóirat a Kaposi Mór Alapítvány  
támogatásával készült*

## MAGYAR VENEROLÓGIAI ARCHÍVUM

ISSN 1417-6092

Megjelenik negyedévente 2500 példányban.

Kiadja az Eklektikon Kiadó és Nyomdai Szolgáltató Kft.

1062 Budapest, Aradi u 11. Fszt. 1/a

Tel.: 474-0630 Fax: 474-0631

E-mail: koczs@freemail.c3.hu

Felelős szerkesztő: Ángyánné Vincze Judit

FOLPRESS Nyomdaipari Kft. – Felelős vezető: Várlaki Imre

**Előfizetési díj** 1 évre a Magyar STD Társaság tagjai számára 5000 Ft, nem tagok számára 5400 Ft.

Példányonkénti ára a Magyar STD Társaság tagjai számára: 1250 Ft, nem tagok számára 1350 Ft.

**Hirdetés:** tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz.

**Szerzői jog és másolás.** Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti.

A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

# Tartalom

## Szerkesztőségi kommentár

Editorial remarks ..... 195

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

### **HIV-infeció és az STD kapcsolata: STD tüneteivel kiszűrt HIV-pozitív betegek adatainak elemzése 1985-1999. december 31. között**

Connection between STDs and HIV infection: analysis of the data of HIV positive patients screened out from STD patients between 1985-31.12.1999.

Várkonyi Viktória dr., Tisza Tímea dr., Faragó Zsuzsa, Nagy Károly dr., Barabás Éva, Horváth Attila dr. .... 197

### **A Neisseria gonorrhoeae törzsek antibiotikum-érzékenysége alakulása az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet beteganyagában**

The evaluation the antibiotic-susceptibility of Neisseria gonorrhoea strains isolated from STD patients attending the STD Outpatient Department of the National Institute of Dermato-Venerology, Budapest, Hungary

Széll András dr., Várkonyi Viktória dr., Tisza Tímea dr., Horváth Attila dr. .... 205

### **A trichomonosis epidemiológiai, diagnosztikai és klinikai aspektusai**

Epidemiologic, diagnostic, and clinical aspects of trichomonosis

Szénási Zsuzsanna dr., Veréb Ilona dr., Ryu Jae-Sook dr., Orvos Hajnalka dr., Mészáros Gyula dr.,

Kovács László dr., Jeszenszky Mária dr., Bácskai István dr., Nagy Erzsébet dr. .... 215

### **Tapasztalataink az Affirm VP III DNS-hibridizációs módszerrel vaginitises/osisos nőbetegeken**

Experiences with Affirm VP III DNA hybridization method on female patients with vaginitis/vaginosis

Bihari Ágnes ..... 223

## ESETLEÍRÁS

### **Reiter-syndroma**

Reiter's syndrome

Holló Péter dr., Várkonyi Viktória dr., Somlai Beáta dr., Horváth Attila dr. .... 227

### **Szokatlan tenyésztési körülményeket igénylő baktérium által okozott urogenitalis infectio esete**

Genitourinary infection caused by a bacterium isolated under unusual culture circumstances

Török László dr., Szőke Ildikó dr., Nagy Erzsébet dr. .... 229

## POSTGRADUALIS KÉPZÉS

Válogatás a külföldi szakfolyóiratokból ..... 235

## KONGRESSZUSI NAPTÁR

Forthcomings meetings ..... 253



# A trichomonosis epidemiológiai, diagnosztikai és klinikai aspektusai

## Epidemiologic, diagnostic, and clinical aspects of trichomonosis

Szénási Zsuzsanna dr.<sup>1</sup>, Veréb Ilona dr.<sup>1</sup>, Ryu Jae-Sook dr.<sup>2</sup>, Orvos Hajnalka dr.<sup>3</sup>, Mészáros Gyula dr.<sup>3</sup>, Kovács László dr.<sup>3</sup>, Jeszenszky Mária dr.<sup>4</sup>, Bácskai István dr.<sup>5</sup>, Nagy Erzsébet dr.<sup>1</sup>

Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratórium<sup>1</sup>, Szegedi Tudományegyetem, Szeged; Department of Parasitology<sup>2</sup>, Hanyang University, College of Medicine, Seoul, Korea; Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika<sup>3</sup>, Szegedi Tudományegyetem, Szeged; Házi Gyermekorvosi Rendelő<sup>4</sup>, Szeged; Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat, Nőgyógyászati Szakrendelés<sup>5</sup>, Szeged

Levelezési cím: Dr. Szénási Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem, Központi Klinikai Mikrobiológia Laboratórium

6701 Szeged, Pf. 427 Tel: 62-545-402 Fax.: 62-420-981 E-mail: szenasi@mlab.szote.u-szeged.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A trichomonosis az ember egyik leggyakoribb parazitás fertőzése. A betegség a tünetmentestől a súlyos állapotig terjedhet. Nem ismerjük pontosan azokat a patogenetikai faktorokat, amelyek a betegség megjelenési formáját befolyásolják. Nőknél a fertőzés változó mértékű vaginitist és méhnyakgyuladást idéz elő. A *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) okozta vaginitis kockázati faktorként szerepelhet a HIV-fertőzés átvitelében, valamint a koraszülésben is. Férfiakban sokkal ritkábban fordul elő trichomonosis. A trichomonosis diagnózisa hagyományosan a mozgó protozoonok mikroszkópos megfigyelésén alapszik. Ez a módszer költségkímélő, de kevésbé megbízható. A tenyésztési módszer egyszerű, érzékeny és specifikus, de időigényes. A DNS-technikákat egyre növekvő számban alkalmazzák a klinikai laboratóriumokban. Saját vizsgálatainkban a CPLM táptalaj szenзитivitása többszörösen felülmúlta a Szenes-féle táptalajét. Különböző mintavételi helyről 4510 mintát vizsgáltunk és 549 esetet találtunk *Trichomonas*-pozitívnak (12,2%). A legmagasabb pozitívítást a vaginából nyert minták esetén találtuk (14,9%). Eredményeinket a betegek életkora és klinikai tüneteik alapján is elemeztük. A klinikai tünetek és a tenyésztési eredmények között nem volt jó korreláció. Az általunk bevezetett PCR-módszer igen érzékenynek bizonyult, így különösen alkalmasnak látszik kisszámú kórokozó kimutatására. A trichomonosis standard kezelésére a metronidazol ajánlott. A kezelési siker kb. 95%-os, ha a szexuális partnert is kezelik. A metronidazollal szembeni rezisztencia emelkedőben van. Így új antitrichomonális szerekre van/lesz szükség a rezisztens paraziták kezeléséhez.

**Kulcsszavak:** *Trichomonas vaginalis*, trichomonosis, tenyésztés, PCR, metronidazol

**SUMMARY** Trichomonosis is one of the most common parasitic infections in humans. The disease may range from asymptomatic to severe. The pathogenic factors associated with the disease presentation are not well understood. The infection in women results in varying degrees of vaginitis and cervicitis. Vaginitis due to *Trichomonas vaginalis* has been associated with transmission and acquisition of human immunodeficiency virus and preterm birth. Trichomonosis is seen much less frequently in the male population. Diagnosis of trichomonosis has traditionally depended on the microscopic observation of motile protozoa. This method is cost-effective, but its reliability is far from the optimal. The culture method is simple, sensitive and specific, but it is time-consuming. DNA techniques have been increasingly used in clinical laboratories. In our investigations, the sensitivity of the CPLM culture medium proved to be higher than that of the Szenes culture medium. Taken from different places, 4510 sample were tested and 549 of them were found to be *Trichomonas*-positive (12.2%). Positivity was highest in samples taken from the vagina (14.9%). Our results were also analysed on the basis of the age and clinical symptoms of the patients. No correlation was found between the clinical symptoms and the results of culturing. The PCR method introduced by us proved to be highly sensitive, thus, it seems to be very appropriate in demonstrating the presence of minor number of pathogens. Metronidazole is proposed for the standard treatment of trichomonosis. The success rate of that treatment is 95% approximately, if the sexual partners were also treated. Resistance to metronidazole shows a rising tendency. New antitrichomonal drugs are needed for the treatment of resistant parasites.

**Key words:** *Trichomonas vaginalis*, trichomonosis, culture, PCR, metronidazole



**EPIDEMIOLOGIA** A szexuálisan átvihető megbetegedések között a virális eredetűek után a trichomonosis a leggyakoribb (1). Az ember egyik leggyakoribb parazitás fertőzése, amely a becslések szerint évente 180 millió egyént érint világszerte (2). Eddigi adataink szerint emberi megbetegedéseket csak a *T. vaginalis* okoz, a *T. foetus* csupán a szarvasmarhákat betegíti meg (3). *Donne* (4), aki 1836-ban elsőként írta le ezt az organizmust, „Trico-monas vaginale”-nak nevezte, majd 1838-ban *Ehrenberg* (5) keresztelte el *Trichomonas vaginalis*-nak. E flagellátával történt újszülöttkori fertőzést elsőként *Trussel és mtsai* (6) közölte, 1942-ben. Az első megfigyelések óta jelentős irodalmi adattömeg halmozódott fel a felnőtt nők trichomonosisáról.

Menarche előtt ritkán lehet fertőzést látni és ritkán fordul elő közlés újszülöttkori *Trichomonas vaginalis* fertőzöttségéről (6–14). A menarche előtti korú lányok és a postmenopausában lévő asszonyok rezisztenciája a fertőzéssel szemben a hypoösztrógiás hüvelyi környezet jellegzetességeivel (mint pl. az emelkedett pH és a glikogén relatív hiánya) magyarázható. Az anyai ösztrogének bejutnak az újszülöttbe. Ezért az újszülött leánygyermek hüvelyi kenete a felnőtt nőre emlékeztet: bőséges mennyiségű glikogént és vastag epitheliumot találunk. Körülbelül a negyedik napon, a Döderlein bacillusok szaporodását követően, a pH átlagosan 4,8 körül van, és így marad az élet második hetéig, amikor is az aciditás folyamatosan csökkenni kezd. Normális körülmények között az élet harmadik–hatodik hetére a hüvelyi pH semlegessé vagy enyhén lúgossá válik. A *T. vaginalis* a savanyú pH-t (pH 5,5–6,0) kedveli (15). Így érthető, hogy az anyai ösztrogénhatás periódusában az újszülött fogékonyabb a *T. vaginalis* fertőzéssel szemben, mint bármikor a pubertás kezdete előtt. Az újszülött csecsemő *T. vaginalis* fertőzésének forrása legtöbb esetben a fertőzött anyával történt direkt vulvovaginalis kontamináció. A direkt genitális kontamináció mellett lehetséges, hogy az újszülött csecsemő a saját meconiumával vagy székletével fertőződik oly módon, hogy a szülőúton való áthaladásakor az anyától származó trichomonasokat nyel. Születéskor a gyomortartalom lényegében neutrális, így a *T. vaginalis* túlélheti a neonatalis béltractuson történő áthaladást (14). A szűrővizsgálatok szerint a fertőzött szülőcsatornán áthaladó újszülöttek 2–17%-a fertőződik, de ez a fertőzés általában aszimptomatikus és magától elmúlik (16, 17). Az anyai fertőzés ténye sokszor nem „nyilvánvaló”, és a postpartum periódusban az anya egyszeri vizsgálatával a *T. vaginalis* nem könnyen mutatható ki (11, 18).

Trichomonosis sokkal ritkábban fordul elő férfiakban, mint nőkben, de a fertőzés olykor urethritist, epididymitist és prostatitist okozhat (4, 5, 19, 20). Férfiaknál az urethralis fertőzéseknek kevesebb, mint 5%-ában mutatható ki trichomonosis. A legtöbb ilyen eset a női partner fertőzöttségével kapcsolatos. A fertőzött nők férfi szexuális partnereinek 30–60%-ában megtalálható a *T. vaginalis* (16).

Noha a trichomonosis az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőző betegség, amely kockázati faktorként szerepelhet a HIV-fertőzés átvitelében is, sajnálatos módon a trichomonosis Magyarországon nem tartozik a bejelentésre kötelezett betegségek közé. Ennek következtében

gyakoriságára vonatkozóan sem rendelkezünk megbízható epidemiológiai adatokkal.

A trichomonasoknak egyszerű életciklusuk van, csak aszexuálisan osztódnak. Szexuális fejlődési szakaszuk és a gazdaszervezeten kívüli fejlődési szakaszuk nincs. Csak a gazdaszervezetek genitális tractusában maradnak életben (3).

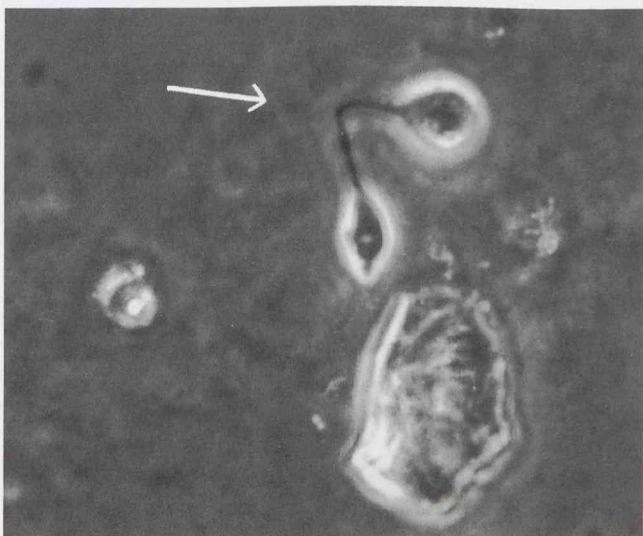
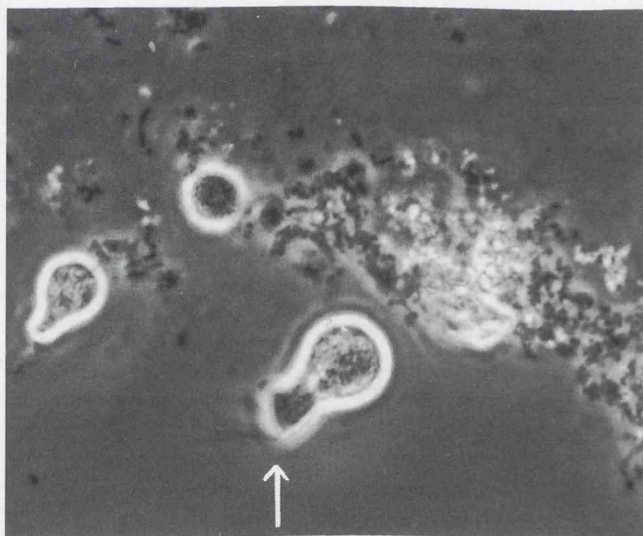
**A FERTŐZÉS TÜNETEI** A betegség maga a tünetmentestől a súlyos állapotig terjedhet, de a széleskörű vizsgálatok ellenére sem ismerjük pontosan azokat a patogenetikai faktorokat, sem azokat a trichomonosisra jellemző, feltűnően heves, acut gyulladást kiváltó mechanizmusokat, amelyek a betegség megjelenési formáival kapcsolatosak. Humán biopsiás minták mikroszkópos vizsgálatával megállapították, hogy a parazita nem hatol be az epitheliumba, tehát nem tekinthető invazívnak. A legtöbb trophozoit a mucosa kis területén kis csomókban helyezkedik el, szoros kontaktusban a vagina epitheliumának felszíni rétegével. Mivel még kiterjedt, súlyos vaginitis esetén is csak a mucosa kis részét borítják a trichomonasok, úgy gondoljuk, hogy a károsodást elsősorban a paraziták által termelt anyagok okozzák és csak másodsorban tudhatók be a direkt sejtkontaktusnak (19).

Nőknél a fertőzések 10–50%-a tünetmentes (16). A tünettel járó fertőzés vulvovaginalis érzékenységet, változó mértékű vaginitist és méhnyakgyulladást idéz elő nőkben, továbbá urethritist mindkét nemből. A *T. vaginalis* okozta vaginitis a HIV átvitelében kockázati faktorként szerepelhet azért, hogy a HIV-fertőzött vagy HIV-érzékeny sejteknek, a lymphocytáknak és a macrophagoknak a helyi felgyülemelését okozza (3, 20, 21). Méhnyakrák, infertilitás kialakulásában is szerepe lehet (20). Terhes nőknél a trichomonosis korai burokrepedéssel társulhat, koraszülést és kis súlyú csecsemők születését eredményezheti (20, 22, 23–26).

**DIAGNÓZIS** A trichomonosis differenciáldiagnózisánál a kísérő tünetekre nem lehet megbízhatóan támaszkodni, mivel nem specifikusak. Pl. a hüvelyváladék halszerű szaga 10% KOH hozzáadására csak a betegek 50%-ában észlelhető (27), de ez a bakteriális vaginosisban éppúgy előfordul (28). A Trichomonasszal fertőzöttek 90%-ánál a hüvely pH-ja 4,5 felett van (29), de ugyanígy van ez a bakteriális vaginosis esetén is (28). A hatékony terápia szempontjából azonban a klinikus számára nagyon fontos a trichomonosis elkülönítése más vaginalis fertőzésektől.

A trichomonosis diagnózisa hagyományosan a vaginalis vagy cervicalis váladékban lévő, mozgó protozoonok mikroszkópos kimutatásán alapszik (1. ábra). A hüvely faláról, a hüvelyboltozatról tamponnal vagy physiologiás sós öblítéssel nyert hüvelyváladék natív mikroszkópos vizsgálata gyors, nem költséges és mozgó Trichomonas esetén 100%-os specifikus. Hátránya azonban az, hogy érzékenysége (átlagos mikroszkópizáló esetén) a tenyésztési vizsgálatokhoz hasonlítva csak 35–80%-os (19, 30, 31). Másik hátránya, hogy a mintát a levétel után azonnal mikroszkóposan értékelni kell, még mielőtt a parazita elpusztulna és lízise bekövetkeznék (16, 22, 32). Nemcsak a mikroszkópizáló képzettsége befolyásolja a vizsgálat szen-





1. ábra. CPLM táptajban tenyésztett *T. vaginalis*. (Fázis kontraszt mikroszkóp, nagyítás: 400x)

A: Az ovoid sejt mitotikus osztódásakor kifejlődő (még szét nem vált), leánysejtek egyikén jól látható a négy ostor

B: A szétvált leánysejtek

zitivitását, hanem az is, hogy: (1) mennyi időt szánnak egy preparátum vizsgálatára (legkevesebb 20 látóteret kell átvizsgálni alaposan és a preparátumot legalább 10 percig kell vizsgálni mielőtt negatívnak minősítenék a mintát) (33, 34); (2) milyen a mintavétel technikája; (3) polimikrobás STD áll-e fenn; (4) a fertőzés éppen mely stádiumában van. Noha ez a módszer minden bizonnyal a legköltséghatékonyabb diagnosztikai teszt, megbízhatósága messze van az optimálistól.

Egyes helyeken bevezették a paraziták festését fixált vagy nem fixált kenetekben. A festési módszerek korláta az, hogy a *T. vaginalis* nem mindig a tipikus, körte alakú, ostoros formájában mutatkozik, és ilyenkor nehéz az azonosítása.

A minták tenyésztése a diagnózis megbízhatóságát nagymértékben növeli. Ezért a tenyésztést a trichomonosis diagnosztikában „gold standard”-nak tartják, hiszen egyszerű az értékelése és mindössze 300–500 *Trichomonas*/ml jelenléte az inoculumban elegendő ahhoz, hogy meginduljon a növekedésük a tenyésztő táptalajban (20, 32, 35). Más diagnosztikai módszerek, beleértve a citológiai keneteket és az immunológiai eljárásokat, nem adnak egybehangzó eredményeket (36).

A DNS-technikákat egyre növekvő számban alkalmazzák a laboratóriumok, hogy javítsák a diagnózis specificitását és szenzitivitását. A kereskedelmiileg hozzáférhető „Affirm VP system (MicroProbe Corp)” hibridizációs elven működő teszt arra a célra készült, hogy segítséget nyújtson egyetlen hüvelytamponból a *Gardnerella vaginalis*, a *T. vaginalis* és a *Candida* specíesek diagnosztikájához (20) „klinikán, orvosi rendelőben vagy olyan klinikai laboratóriumban, amely mérsékelt komplex kiértékelést végez” (37). Ez a módszer a mikroszkópos natív kenet vizsgálatnál jobb, nem igényli az élő intakt protozoon jelenlétét. Azonban a vizsgálat fals negatív eredményeket is mutat a *T. vaginalis* tenyésztéssel összehasonlítva (37), mivel a hibridizációs elven működő teszt  $5 \times 10^3$  vagy ennél több organizmust igényel a pozitivitás észleléséhez, tehát jóval többet, mint a tenyésztés (amelynél 300–500 *Trichomonas*/ml jelenléte az inoculumban elegendő ahhoz, hogy meginduljon a növekedésük a tenyésztő táptalajban). Egy több helyen végzett összehasonlító vizsgálat szerint a teszt ott hatékony, ahol a trichomonosis prevalenciája magas. Használata előnyös lehet, különösen olyan körülmények között, ahol nincs lehetőség tenyésztésre vagy mikroszkópos vizsgálatra, illetve ezeknek az elvégzésére a lehetőségek nem megfelelőek vagy nem megbízhatók (38).

A polimeráz láncreakció (PCR) a DNS-fragmentumok in vitro amplifikációja révén növelni tudja a kimutatás érzékenységét. Több kutató fejlesztett ki PCR-vizsgálatot a *T. vaginalis* kimutatására. A primereket többszörös génlocusokra (39) vagy a *T. vaginalis* ismétlődő, szétszórt DNS-ére (40), vagy a *T. vaginalis* adhéziós génjére (41), vagy a parazita Tv-E650 repetitív szekvencia családjára (34), vagy  $\beta$ -tubulinjára (17) tervezték. Egyikünk (42) összehasonlította a PCR-rel detektálható trichomonosisok rátáját más, konvencionális diagnosztikai módszerekkel, és azt találta, hogy a PCR szenzitívebb a konvencionális tesztekénél. Amikor 1, 3, 5, 10, 50, 100, 1000 és 36 000 trophozoitot tesztelt a PCR szenzitivitásának kiértékelése céljából, valamennyi minta, még az 1 trophozoitot tartalmazó is, amplifikált PCR-terméket mutatott. Valószínűleg lehetséges egynél kevesebb trophozoit kimutatása is, mivel 1 trophozoittal határozott csíkot lehetett észlelni. Ezek az eredmények összhangban vannak Shaio és mtsai (34), Paterson és mtsai (43), valamint Riley és mtsai (39) vizsgálataival. A PCR előnye, hogy alacsony parazitaszám esetén is lehetséges a fertőzés kimutatása és nem szükséges hozzá élő *Trichomonas*. A PCR-analízis hasznos lehet azon a nők vagy újszülött csecsemők esetében, akiknél a vaginitis okát tenyésztéssel nem sikerült megállapítani.



**A *T. VAGINALIS* FERTŐZÉS DIAGNÓZISA LABORATÓRIUMUNKBAN** Saját vizsgálataink során célul tűztük ki olyan tenyésztő táptalaj kiválasztását, amely:

1. könnyen beszerezhető és olcsó összetevőkből áll;
2. könnyen elkészíthető „házzilag”;
3. fagyasztás nélkül, esetleg szobahőmérsékleten is, hosszabb ideig tárolható;
4. a kórokozó gyors szaporodását biztosítja, hogy így 48 óra múlva diagnózishoz juthassunk;
5. a specificitás és a szenzitivitás szempontjából is megfelelő.

A trichomonasok anaerob körülmények között nőnek legjobban. Az oxigén táptalajba történő diffúzióját néhány tized százaléknyi agar hozzáadásával csökkenthetjük (32, 44). Eddigi munkánk során két, különböző agarkoncentrációjú táptalajt vizsgáltunk meg és hasonlítottunk össze: a Johnson és Trussel (45, 46) által kifejlesztett és általunk módosított, ciszteint, peptont, májat és maltózt tartalmazó, semisolid (0,12% agarkoncentrációjú), ún. CPLM táptalajt és a hasonló összetételű, de magasabb agarkoncentrációjú (0,7%) miatt szilárd, ún. Szenes-féle táptalajt. Modell-kísérletünkben 500/ml parazitaszám esetén a CPLM táptalajban a paraziták kimutathatósága 24 óra alatt 100%-os, míg a Szenes-féle táptalajban mindössze 26%-os volt.

A szenzitivitáson kívül megvizsgáltuk a tárolás hatását a táptalaj tenyésztőképességére. Az 1 hónapig szobahőn tar-

tott táptalajnál a tenyésztőképesség csökkenését nem tapasztaltuk. Ha a táptalajt 4 °C-on tartottuk, akár 6 hónapig is használható volt. Laboratóriumi eljárásunk szerint pár hétre elegendő táptalajt adunk ki a klinikákra, a nőgyógyászati és az urológiai szakrendelésekre, hogy a mintavétel után közvetlenül leolthassák a mintát a táptalajba. Így a minta tenyésztése már a laboratóriumba érkezése előtt megkezdődik. Másik előnye az eljárásunknak az, hogy ily módon a táptalaj egyúttal tartályként is szolgál. Elkerülhető ezzel a minta kiszáradása szállítás közben, ami egyébként nemritkán előfordul (2. ábra).

1998-ban 4510 mintát vizsgáltunk trichomonosusra CPLM táptalajt használva. Valamennyi betegnek volt klinikai tünete. Összesen 549 esetet találtunk Trichomonas pozitívnak (12,2%). A mintavétel helye szerint a legmagasabb pozitívítási arányt a hüvelyváladékok esetén találtuk (14,9%), kevesebbet az urethramintáknál (8,3%), még kevesebbet a vizeletmintákban (2,0%), és a legalacsonyabb értéket (mindössze 0,4%) az ondómintákban észleltük (1. táblázat). A betegek korát tekintve a szexuálisan aktív populáció (15–≥40 évesek) valamennyi alcsoportjánál magas pozitívítást (11,5–17,5%) találtunk. A legmagasabb pozitívítást (17,5%) a 20–24 évesek között észleltük (2. táblázat). A <15 éves korcsoportban azonban a pozitívítás alacsony arányát a hüvely magas pH-ja is magyarázhatja, illetve befolyásolhatja. A pubertás előtt ugyanis az alacsony ösztrogénszint miatt a hüvely pH-ja neutrális vagy enyhén lúgos.

Százöt hüvelygyulladásra gyanús betegen észlelt klinikai tüneteket a tenyésztési eredményekkel összevetve elemeztük. A betegekben a vaginitis különböző tünetei és/vagy jelei voltak észlelhetők, beleértve a hüvelyi váladékképződést, viszketést, erythémát, a hüvelyfal oedemáját, dyspareuniát, vizelési panaszokat, postcoitalis vérzést, az égető érzést és pontszerű vérzéses laesiókat (strawberry patch).

Noha igen gyakori tünet, illetve jel volt a hüvelyi váladékozás (93,3%) és a viszketés (40,0%), ezek nem korreláltak a trichomonosisszal. A *T. vaginalis* pozitív nőknél ugyan minden esetben volt hüvelyi folyás (100,0%), de a *T. vaginalis* negatív nők leggyakoribb tünete is ez volt, bár az előfordulási arány itt valamivel kisebb volt (89,0%). A viszketésre a *T. vaginalis* pozitív nők 39,0%-a, a *T. vaginalis* negatív nők 40,6%-a panaszkodott (3. táblázat). Ez az eredmény összhangban van azokkal a közlésekkel, amelyek szerint sem a betegről nyert információk, sem a klinikai vizsgálat maga nem jó előrejelzője a *T. vaginalis* előfordulásának (47).

PCR-vizsgálatot azok számára vezettünk be (nők, férfiak, újszülött csecsemők), akiknek tenyésztéses vizsgálatai negatívnak bizonyultak, de akiknek tünetei megmagyarázatlanul fennmaradtak (gyengén növekvő és/vagy kisszámú *T. vaginalis* előfordulhat ezeknél a betegeknél). Epidemiológiai felmérésekhez (tünetmentes hordozás megállapítására) is végeztünk PCR-vizsgálatokat. Vizsgálatainkban az egyikünk által már korábban alkalmazott primereket és targetként a Tv-E650 650bp repetitív DNS-családot használtuk (41). Modellkísérletünkben, amikor 1, 10, 100, 1000, 20000 trophozoitot teszteltünk a PCR szenzi-



2. ábra. Tenyésztés laboratóriumunkban: az előlő állványban a szakrendelésekre kiadandó, steril CPLM táptalaj és a steril mintavetők, a hátulso állványban pedig a klinikákon, szakrendeléseken beoltott és laboratóriumunkba vizsgálatra küldött klinikai minták láthatók. A táptalaj sárga színe a *T. vaginalis* tenyésztéséhez szükséges anaerob viszonyok meglétét jelzi



1. táblázat. *T. vaginalis* tenyésztési eredmények megoszlása 1998-ban a mintavétel helye szerint

Mintavétel helye	Negatív		Pozitív		Összesen	
	esetszám	%	esetszám	%	esetszám	%
Hüvely	3016	85,1	529	14,9	3545	100,0
Vizelet	246	98,0	5	2,0	251	100,0
Ondó	555	99,6	2	0,4	557	100,0
Húgycső	144	91,7	13	8,3	157	100,0
Összesen	3961	87,8	549	12,2	4510	100,0

2. táblázat. *T. vaginalis* tenyésztési eredmények megoszlása 1998-ban kor szerint

Kor (év)	Negatív		Pozitív		Összesen	
	esetszám	%	esetszám	%	esetszám	%
<15	49	98,0	1	2,0	50	100,0
15–19	142	89,3	17	10,7	159	100,0
20–24	784	84,3	146	15,7	930	100,0
25–29	895	85,4	153	14,6	1048	100,0
30–34	739	87,7	104	12,3	843	100,0
35–39	470	92,2	40	7,8	510	100,0
>40	733	90,7	75	9,3	808	100,0
Nincs kor jelölve	149	92,0	13	8,0	162	100,0
Összesen	3961	87,8	549	12,2	4510	100,0

3. táblázat. A *T. vaginalis* tenyésztési eredmények összehasonlítása a betegek tüneteivel

Tünetek és/vagy jelek	T. vaginalis tenyésztés			
	Pozitív		Negatív	
Hüvelyfolyás	100%	(41/41)	89,0%	(57/64)
Viszketés	39,0%	(16/41)	40,6%	(26/64)
Erythema, oedema	19,5%	(8/41)	7,8%	(5/64)
Vizelési panaszok	0%	(-)	6,2%	(4/64)
Égető érzés	4,9%	(2/41)	3,1%	(2/64)
Dispareunia	7,3%	(3/41)	7,8%	(5/64)
Összesen (105)	39,0%	(41)	61,0%	(64)

típusának megállapítása céljából, valamennyi minta, még az 1 trophozoitot tartalmazó is, amplifikált PCR terméket (330bp) mutatott.

**TERÁPIA** 1959-ben írták le, hogy egy *Streptomyces* antibiotikum, az azomycin, alkalmas a trichomonosis szisztémás kezelésére (48). A hatékony anyag kémiaiilag  $\alpha$ ,  $\beta$ -hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol. Általánosan metronidazolnak nevezik és Flagyl vagy Klion védett névvel hozzák forgalomba. Más nitroimidazolak, pl. a tinidazol (49), az ornidazol (50), a secnidazol (51), a flunidazol (52), a mimorazol (53) és a carnidazol (54) ugyancsak alkalmasnak bizonyultak a klinikai felhasználásra.

A nitroimidazolak maguk nem cytocidek a *T. vaginalis*-szal szemben. Ilyen hatásuk csak a metabolikus termékeiknek van (22). A metronidazol diffúzió révén lép be a sejtbe (55), és a *T. vaginalis* hydrogenosomájában aktiválódik (56). Itt a szer nitrocsoportját anaerob módon redukálja a piruvát-ferredoxin-oxidoreduktáz (56). Ez cytotoxicus nitrogén-ion intermediereket eredményez, amelyek felszakítják a DNS-szálat (57). A válasz gyors; a *T. vaginalis* osztódása és motilitása egy órán belül megszűnik, a sejthalál 8 órán belül bekövetkezik, amint ez sejtkultúrákban tapasztalható (58).

Ma a trichomonosis standard kezelése: 250 mg metronidazol, orálisan adva, naponta háromszor, 7 napon keresztül; vagy egyetlen 2 g-os adag. Az egyszeri 2 g-os



kezelést sokan előnyben részesítik, mert az összes szükséges gyógyszeremmenység kisebb, a beteg együttműködése jobb és kevesebb a mellékhatás (59, 60). Mindkét kezelési mód egyformán hatékony. Mind a fertőzött beteget, mind a szexuális partnerét kezelni kell, akár vannak tünetei, akár aszimptomatikus; ezzel a kezelési móddal lehet elkerülni a reinfectiót. A kezelési siker 82–88% között változik, de csaknem 95%-os, ha egyidejűleg a szexuális partnert is kezelik (22). A metronidazol a legtöbb nyálkahártyán át jól felszívódik. Feltételezik, bár alaposan még nem vizsgálták meg, hogy az orálisan bejuttatott gyógyszer jól eljut a hüvelyi epitheliumhoz, még azokban a betegekben is, akik nem reagálnak a kezelésre.

A metronidazol áthatol a placentabarrieren és fetális szintje az anyával egyező (61). Ezért a terhesség első harmadában lévő nőknél nem ajánlott a trichomonosis kezelésére (32), bár szülési defectusok keletkezésének vele közvetlen módon történő társulását még nem figyelték meg (61). Noha alacsony a kockázata annak, hogy a terhes nőknek adott metronidazol szülési defectusokat okozza (62), és annak is, hogy rákot idézne elő (63), olyan terhes nőket, akiknek súlyos tünetei vannak, éjszakára intravaginalisan adott 100 mg-os hüvelyi clotrimazol suppositoriummal kezelhetünk, 14 éjszakán keresztül. Ezzel a módszerrel 50%-ban lehet gyógyulást elérni. A clotrimazol (olyan imidazol, amelynek nincs 5-nitro-csoportja) csökkenti a tüneteket, de a fertőzést nem tudja olyan hatásosan megszüntetni, mint a metronidazol (60). 100 mg intravaginalis krém az esetek 48–66%-ban volt csak hatásos (64). Noha ennek a terápiának a hatásossága messze elmarad az orálisan adott metronidazoltól, alkalmazása megfontolandó lehet a tünetek csökkentésére a metronidazzal szemben refrakter esetekben és a terhesség első trimeszterében (65). Ha további, szisztémás kezelés szükséges, halasszuk azt el legalább a második vagy a harmadik trimeszterre, amikor is egyszeri, 2 g-os dózist adjunk (32). Szoptatós anyáknál is egyetlen 2 g-os dózis ajánlott, ezt a szopás legalább 24 órás megszakítása kövesse (60).

A neonatalis trichomonosis az anyai ösztrogénszinttől függ; ez az élet 3–6. hete után kezd csökkenni. Ezután a fertőzés eltűnhet (60). Éppen ezért az újszülöttek kezelését el kell halasztani 6–8 hetes korukig, és akkor is csak abban az esetben adjunk gyógyszert, ha a csecsemőnek még tünetei vannak (60).

Ámbár a kúra eredményessége kitűnő, a kudarc problémás helyzetet teremt. Nagyon gyakran a kudarc oka a beteg nem együttműködése vagy pedig reinfectio. A kúra kudarcának más oka is lehet. Így a serum alacsony cinkkoncentrációja (66), a gyógyszer rossz felszívódása (67), illetve elégtelen eljutása a vaginalis területre, vagy a gyógyszer bakteriális eredetű inaktiválása magában a vaginában (68–71). Lumsden és mtsai (72) nem tartják valószínűnek ezeket a mechanizmusokat, és azt vélik, hogy sok gyógyítási kudarcnak az oka a *T. vaginalis*-nak a gyógyszerrel szembeni valódi rezisztenciája. A klinikailag rezisztens trichomonosisok igen sok leközlött esete kétségtelenül arra mutat, hogy a *T. vaginalis* metronidazzal szembeni rezisztenciája emelkedőben van. Úgy becsülik, hogy a betegek közül nyert *T. vaginalis* izolátumok 5%-a a metronidazzal szemben

bizonyos fokú rezisztenciát mutat (73).

A rezisztencia többféle mutációs jellegű változás következtében léphet fel, és a metabolizmus aerob és anaerob mechanizmusait egyaránt érintheti. A *T. vaginalis* törzsek metronidazol-rezisztenciájának mechanizmusát in vitro körülmények között vizsgálták (74–76). Az aerob mechanizmusok révén rezisztenssé vált trichomonasokban csökken a ferredoxin gén transzkripciója, ennek folytán csökken a sejtnek az a képessége, hogy aktiválja a gyógyszert (75). Anaerob rezisztenciában csökken vagy megszűnik a piruvát-ferredoxin-oxidoreduktáz és hidrogenáz aktivitása (75).

A refrakter eseteket, amelyekben nincs gyógyító hatása a második standard kezelésnek, magasabb (gyakran kétszeres) dózisú metronidazzal kezelik, hosszabb időn keresztül; ez csak az esetek 80%-ában hatékony (73). Lossick és mtsai (77) sikeresen kezeltek refrakter eseteket 14 napon keresztül naponta háromszor orálisan adott 1 g metronidazzal, amelyet 500 mg/nap intravaginalisan adott metronidazzal egészítették ki. Az ilyen magas metronidazol-dózissal kezelt legtöbb beteg erős émelygést és fémest ízt érzett. Fejfájás szintén gyakori volt. A rezisztencia mind egyik szintjére (marginális, alacsony, mérsékelt, vagy magas) van egy ajánlott kezelési forma (32). Ahmed Jushuf és mtsai (78) ugyancsak leírtak egy kezelési protokollt a refrakter esetekre. A rezisztencia magas szintjét elérő organizmusokat nehéz kezelni és nagyon magas, toxicus mennyiségű gyógyszerre lehet szükség, amelyet gyakran orális és vaginalis kombinációban, vagy néha intravenásan alkalmaznak, hogy csökkentsék a mellékhatásokat. Ha ez is sikertelen, az orvosnak az alkalmazott kezelések és protokollok különböző változataival kell kísérleteznie.

Valamennyi nitroimidazol hasonló módon fejt ki antimikrobiális aktivitást (72), így a metronidazzal szembeni rezisztencia gyakran egyúttal más nitroimidazolokkal szembeni rezisztenciát is jelent (72). Így aztán bölcs dolog más potenciális szereket is figyelembe venni a trichomonosis kezelésére, közöttük a furazolidont (Trichofuran) (73), a mebendazolt (79), a butoconazolt (80) a benzoizothiazoliont (81) és a gynalgint (82). Nyilvánvalóan, új antitrichomonialis szerekre van szükség a rezisztens organizmusok kezeléséhez (20).

## IRODALOM

1. Rein MF. *Trichomonas vaginalis*. p. 2493–2497. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practices of Infection Disease*. Churchill Livingstone, New York, N. Y., 1995.
2. Kent HL. Epidemiology of vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1168–1176.
3. Corbeil LB. Use of an animal model of trichomoniasis as a basis for understanding this disease in women. *Clin Infect Dis* 1995; 21:S158–S161.
4. Donne MA. Animacules observes dans les matières purulentes et le produit de secretion des organes genitaux de l'homme et de la femme. *C R Acad Sci* 1836; 3:385.
5. Ehrenberg CG. Die Infusion-Thierchen als vollkommene Organismen: Ein Blick in das tiefer organische Leben der Natur, p. 331, Leipzig, L. Voss, 1838.



6. Trussell RE, Wilson ME, Longwell FH, Laughlin KA. Vaginal trichomoniasis, complement fixation, puerperal morbidity and early infection of the newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44:292.
7. Theopold W. Vulvovaginitis beim Säugling durch *Trichomonas vaginalis*. *Monatsschr. Kinderheilk* 1948; 96:226.
8. Coronel L, Lillo F. Epidemiologia de la Trichomoniasis urogenital de la nina. *Bol Soc Chile Obstet Ginecol* 1960; 25:367.
9. Komrowska A, Kurnatowska A, Liniecka J. Występowanie rzesistka pochwowego (*Trichomonas vaginalis* Donne) u dziewcząt w zależności od warunków higienicznych. *Wiad Parazytol* 1962; 8:247.
10. Glowinski M, Golab H, Norska I. Zakazenie matki rzesistkiem pochwowym w ciąży a występowanie rzesistka u noworodka. *Wiad Lek* 1965; 18:825.
11. Littlewood JM, Kohler HG. Urinary tract infection by *Trichomonas vaginalis* in a newborn baby. *Arch Dis Child* 1966; 41:693.
12. Bodnarenko BI. A case of *Trichomonas vulvovaginitis* in the newborn. *Pediatr Akush Ginekol* 1966; 5:62.
13. Sander S. Eitrige vulvovaginitis bei einem neugeborenen Mädchen als seltene Form einer *Trichomonas vaginalis*-Infektion und ihre Behandlung. *Z Kinderheilk* 1967; 98:364-20.
14. Al-Salihi FL, Curran JP, Wang JS. Neonatal *Trichomonas vaginalis*: Report of three cases and review of the literature. *Pediatrics* 1974; 53:196-200.
15. Grossman III JH, Galask RP. Persistent vaginitis caused by metronidazole-resistant *Trichomonas*. *Obstet Gynecol* 1990; 76:521-522.
16. Madico G, Quinn TC, Rompalo A, McKee KT, Jr., Gaydos CA. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal swab samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3205-3210.
17. Danesh IS, Stephen JM, Gorbach J. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection. *J Emerg Med* 1995; 13: 51-54.
18. Binder S. Vaginal trichomoniasis in a 2-month-old child. *Obstet Gynecol* 1963; 21:354.
19. González-Robles A, Lázaro-Haller A, Espinosa-Cantellano M, Anaya-Velázquez F, Matínez-Palomo A. *Trichomonas vaginalis*: Ultrastructural bases of the cytopathic effect. *J Eukaryot Microbiol* 1995; 42:641-651.
20. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:300-317.
21. Schwebke JR, Venglarik MF, Morgan SC. Delayed versus immediate bedside inoculation of culture media for diagnosis of vaginal trichomoniasis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2369-2370.
22. Heine P, McGregor JA. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:137-144.
23. Coth MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hiller SH, Gibbs RS, Martin DH, Eschebach DA, Edelman R, Carey JH, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Vijaya Rao A, Rhoads GG, the Vaginal Infections and Prematurity Study Group: *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis* 1997; 24:353-360.
24. Hardy PH, Hardy JB, Nell EE, Graham DA, Spence MR, Rosenbaum RC. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet* 1984; ii:333-337.
25. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1996; 337:1896-1903.
26. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1016-1021.
27. Chen KC, Amsel R, Eschenbach DA, Holmes KK. Biochemical diagnosis of vaginitis: Determination of diamines in vaginal fluid. *J Infect Dis* 1982; 145:337-345.
28. Spiegel C A. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:485-502.
29. Rein MF. Clinical manifestations of urogenital trichomoniasis in women. In: Honigsberg BM. (ed.): *Trichomonads parasitic in humans*. New York, Springer, 227-234, 1990.
30. Borchardt KA. Trichomoniasis: Its clinical significance and diagnostic challenges. *American Clinical Laboratory* 1994; 9:1-3.
31. Philip A, Carter-Scott P, Rogers C. An agar culture technique to quantitate *Trichomonas vaginalis* from women. *J Infect Dis* 1987; 155:304-308.
32. Lossick JG, Kent HL. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1217-1222.
33. Thomason JL, Gelbart SM. *Trichomonas vaginalis*. *Obstet Gynecol* 1989; 74:536-541.
34. Shiao MF, Lin PR, Liu JY. Colorimetric one-tube nested PCR for detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal discharge. *J Clin Microbiol* 1997; 35:132-138.
35. Draper D, Parker R, Patterson E, Jones W, Beutz M, French J, Borchardt K, McGregor J. Detection of *Trichomonas vaginalis* in pregnant women with the In Pouch TV culture system. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1061-1068.
36. Krieger JN, Tam MR, Stevens CE, Nielsen IO, Hale J, Kiviat NB, Holmes KK. Diagnosis of trichomoniasis: Comparison of conventional wet-mount examination with cytologic studies, cultures, and monoclonal antibody staining of direct specimens. *JAMA* 1988; 259:1223-1227.
37. Briselden AM, Hillier SL. Evaluation of Affirm VP microbial identification test for *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1994; 32:148-152.
38. DeMeo LR, Draper DL, McGregor JA, Moore DF, Peter CR, Kapernick PS, McCormack WM. Evaluation of a deoxyribonucleic acid probe for the detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1339-1342.
39. Riley DE, Roberts MC, Takayama T, Krieger JN. Development of polymerase chain reaction-based diagnosis of *Trichomonas vaginalis*. *J Clin Microbiol* 1992; 30:465-472.
40. Kengne P, Veas F, Vidal N, Rey JL, Cuny G. *Trichomonas vaginalis*: repeated DNA target for highly sensitive and specific polymerase chain reaction diagnosis. *Cell Mol Biol* 1994; 40:819-831.
41. Rappeli P, Rocchigiani AM, Erre G, Colombo MM, Cappuccinelli P, Fiori PL. Sequence of cDNA coding for a 65 kDa adhesive protein for the specific detection of *Trichomonas vaginalis* by PCR. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 129:21-26.
42. Ryu J-S, Chung H-L, Min DY, Cho YH, Ro YS. Diagnosis of trichomonosis by polymerase chain reaction. *Yonsei Med J* 1999; 40:56-60.
43. Paterson BA, Tabrizi SN, Garland SM, Fairley CK, Bowden FJ. The tampon test for trichomoniasis: a comparison between conventional methods and a polymerase chain reaction for *Trichomonas vaginalis* in women. *Sex Transm Inf* 1998; 74:136-139.
44. Honigsberg BM. *Trichomonads parasitic in humans*. New York, Springer-Verlag, 1-33, 1990.
45. Johnson G, Trussell RW. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 1943; 54:245.
46. Diamond LS. Lumen dwelling protozoa: Entamoeba, trichomonads, and Giardia. In: Jensen JB (ed.). *In Vitro Cultivation of Protozoan Parasites*. Boca Raton, Fla, CRC Press, pp. 65-109, 1983.
47. Dickerson MC, Johnston J, Delea Msia TE, White A, Andrews E. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus, as application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis* 1996; 23:429-440.
48. Cosar C, Julou L. Activity of 1-(2'-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (8823 RP) against experimental *Trichomonas vaginalis* infection. *Ann. Inst. Pasteur* 1959; 96:238-241.
49. Sucharit P, Uthaischant A, Chintana T, Suphadtanapongs W, Eamsobhana P, Prasomsitti P. In vivo and in vitro studies of tinidazole in *Trichomonas vaginalis* infection. *S. E. Asian J Trop Med Public Health* 1979; 10:556-561.
50. Fugere P, Verschelden G, Caron M. Single oral dose of ornidazole in women with vaginal trichomoniasis. *Obstet Gynecol* 1983; 62:502-505.
51. Videau D, Niel G, Siboulet A, Catalan F. Secnidazole. A 5-nitroimidazole derivative with a long half-life. *Br. J. Vener. Dis.* 1978; 54:77-80.
52. Pereyra AJ, Nelson RM, Ludders DJ. Flunidazole - a new drug for systemic treatment of urogenital trichomoniasis. *A J Obstet Gynecol* 1972; 112:963-966.



53. Hayward MJ, Roy RB. Two-day treatment of trichomoniasis in the female. Comparison of metronidazole and nimorazole. *Br J Vener Dis* 1976;v52:63-64.
54. Chaudhuri P, Drogendijk AC. A double-blind controlled clinical trial of carnidazole and tinidazole in the treatment of vaginal trichomoniasis. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1980; 10:325-328.
55. Müller M, Lossick JG, Gorell TE. Uptake of metronidazole and its effect on viability in trichomonads and *Entamoeba invadens* under anaerobic and aerobic conditions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988; 9:696-700.
56. Müller M. Reductive activation of nitroimidazoles in aerobic microorganisms. *Biochem Pharmacol* 1986; 35:37-41.
57. Tocher JH, Edwards DI. Evidence for the direct interaction of reduced metronidazole derivatives with DNA bases. *Biochem. Pharmacol.* 1994; 48:1089-1094.
58. Nielsen MH. In vitro effect of metronidazole on the ultrastructure of *Trichomonas vaginalis* Donné. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect B* 1976; 84:93-100.
59. Hager WD, Brown ST, Kraus SJ, Kleris GS, Perkins GJ, Henderson M. Metronidazole for vaginal trichomoniasis: seven-day vs. single-dose regimen. *JAMA* 1980; 244:1219-1220.
60. Lossick JG. Treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4(suppl):801-818.
61. Amon I, Amon K. Placental transfer and fetal distribution of metronidazole in early human pregnancy. *Int J Biol Res Pregnancy* 1980; 1:61-64.
62. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:751-755.
63. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dockerty MB. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301:519-522.
64. Schnell JD. The incidence of vaginal candida and trichomonas infections and treatment of trichomonas vaginitis with clotrimazole. *Postgrad Med J* 1974; 50(suppl):79-80.
65. Rein MF, Müller M. *Trichomonas vaginalis*. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Weisner PJ (eds.). *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill, 525-536, 1984.
66. Wilmott F, Say J, Hookam A. Zinc and recalcitrant trichomoniasis. *Lancet* 1983; i:1053.
67. Kane PO, McFadzean JA, Squires S. Absorption and excretion of metronidazole. II. Studies on primary failures. *Br J Vener Dis* 1961; 37:276-277.
68. Edwards DI, Thompson EJ, Tomusange J, Hanson D. Inactivation of metronidazole by aerobic organisms. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5:315-316.
69. Ingham HR, Hall CJ, Sisson PR, Tharagounet D, Selkon JB. Inactivation of metronidazole by aerobic organisms. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5:734-735.
70. McFadzean JA, Pugh IM, Squires SL, Whelan JPF. Further observations on strain sensitivity of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Br J Vener Dis* 1969; 45:161-162.
71. Nagy E, Földes J. Inactivation of metronidazole by *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27:63-70.
72. Lumsden WHR, Robertson DHH, Heyworth R, Harrison C. Treatment failure in *Trichomonas vaginalis* vaginitis. *Genitourin Med* 1988; 64:217-218.
73. Narcisi EM, Secor WE. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1121-1125.
74. J. Kulda, J. Tachezy, A. Cerkasovova: In vitro induced anaerobic resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis*. *J. Eukaryot. Microbiol.* 1993; 40:262-269.
75. D. V. Quon, C. E. d'Oliveira, P. J. Johnson: Reduced transcription of the ferredoxin gene in metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89:4402-4406.
76. J. Tachezy, J. Kulda, E. Tomkova: Aerobic resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole induced in vitro. *Parasitology* 1993; 106:31-37.
77. Lossick JG, Müller M, Gorell TE. In vitro drug susceptibility and doses required for cure in cases of refractory vaginal trichomoniasis. *J Infect Dis* 1986; 153:948-955.
78. Ahmed-Jushuf I, Murray AE, McKeown J. Managing trichomonal vaginitis refractory to conventional treatment with metronidazole. *Genitourin Med* 1988; 64:25-29.
79. Juliano C, Monaco G, Bandiera P, Tedde G, Cappuccinelli P. Action of anticytoskeletal compounds on in vitro cytopathic effect, phagocytosis, and adhesiveness of *Trichomonas vaginalis*. *Genitourin Med* 1987; 63:256-263.
80. Bouree P, Isoire C. In vitro evaluation of the activity of butoconazole against *Trichomonas vaginalis*. *Pathol Biol* 1992; 40:492-494.
81. Ziomo I, Kuczynska E. Trichomonocidal activity of newly synthesized derivatives of benzoisothiazolinon (BIT) in vitro. *Wiad Parazytol* 1994; 40:59-64. (In Polish.)
82. Sikorski R, Hencner Z, Glinski Z, Wawrzekiewicz K, Radomanski T, Paszkowski T, Skrzypczak W, Slawinski P, Maruszak E. Microbiological evaluation of the effectiveness of gynalgine in the treatment of vaginitis. *Wiad Lek* 1992; 45:263-269. (In Polish.)